

Ophthalmologische Klinik und Poliklinik der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. med. Friedrich Rintelen)

Zur Prognose des malignen Melanoms der Uvea

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Stefi Jent-Peyer

von Basel



1951

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. F. Rintelen.

Tag der Promotion: 2. März 1950.



Sonderabdruck aus «Schweiz. Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und
Bakteriologie», Vol. XIV, Fasc. 1 (1951).

Meinen lieben Eltern gewidmet.

Einleitung.

Selten begegnen dem Ophthalmologen Augenkrankheiten, die den Tod des betroffenen Individuums herbeiführen können. Die häufigsten dieser lebensbedrohenden Affektionen sind die malignen intraocularen Tumoren, vor allem die malignen Melanome. Dieses Malignom der Uvea gilt nicht nur als die für das Leben gefährlichste Augenaffektion, sondern gehört offenbar überhaupt zu den bösartigsten Geschwülsten, die sich im menschlichen Organismus entwickeln können. Das Schicksal der von diesen Tumoren befallenen Individuen hat viele Autoren schon seit mehr als 100 Jahren beschäftigt. Die früheste verwertbare Mitteilung über pigmentierte intraoculare Tumoren, die wir in der Literatur finden können, stammt von *Laennec* aus dem Jahre 1819. Zu dieser Zeit war man noch unsicher, ob ihr Charakter benigne oder maligne sei. 1845 beschrieb *Lawrence* zum erstenmal die Krankengeschichten mehrerer von solchen Tumoren befallener Individuen und stellte den malignen Charakter dieser Geschwülste fest. Die bösartige Natur ist rasch allgemein anerkannt worden. In der Mitte des vergangenen Jahrhunderts hat man sogar angenommen, daß das maligne Melanom der Uvea, der «schwarze Krebs», wie man es damals nannte, die schlimmste aller Krebsarten sei und unfehlbar zum Tode führe. *Virchow* (1863) versuchte bereits, die malignen Melanome der Uvea nach ihrem histologischen Aufbau zu klassifizieren, und war der erste, welcher nach einem Zusammenhang zwischen dem histologischen Bau dieser Tumoren und dem Grade ihrer Malignität suchte. Er fand auch tatsächlich, daß dem Zelltypus, der dem betreffenden Tumor sein besonderes Gepräge gibt, eine Bedeutung für die Prognose zugemessen werden darf, hingegen leugnete er einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Pigmentierung des Tumors und dessen Malignität; das hat sich allerdings in späteren Untersuchungen nicht bestätigt. Im Jahre 1882 erschien von *Fuchs* eine umfassende Arbeit «Das Sarkom des Uvealtraktes», in der eine große Zahl von Fällen, die in der Literatur veröffentlicht waren, zusammengestellt und denen 22 eigene Fälle beigelegt wurden. Schon *Fuchs* konnte zeigen, daß die Prognose des malignen Melanoms der Uvea nicht völlig hoffnungslos ist, sondern daß eine dauernde Heilung in 6% der operierten Fälle festgestellt werden kann (Zusammenstellung von 259 Fällen). *Fuchs* hat sich allerdings mit einer Beobachtungszeit von 4 Jahren nach der Operation begnügt und die Fälle, die nach dieser Zeit noch metastasenfrei waren, als ge-

heilt angenommen. Eine solche Beobachtungszeit ist, wie die späteren Ausführungen zeigen werden, sicher zu kurz. Nach der Veröffentlichung von *Fuchs* folgten sich in der Literatur rasch viele ähnliche Arbeiten, die alle eine noch günstigere Prognose feststellen konnten als *Fuchs*. Auffallend ist aber, wie stark die zahlenmäßigen Ergebnisse der einzelnen Statistiken voneinander abweichen. So fanden z. B. *Lagrange* Heilung in 25—33%, *Pawel* in 51%, *Hirschberg* und *Jaensch* in 56 bzw. 58%, *Morax* und *Friebel* in 60 bzw. 61%. Die Ursache dieser stark differierenden Resultate ist teils zu kleines Beobachtungsgut, teils eine für Annahme von Heilung zu kurze Beobachtungszeit. Im allgemeinen scheint nach neueren Zusammenstellungen die Prognose besser zu sein als nach älteren. Es ist, als ob die Prognose dieser Tumoren im Laufe der Zeit günstiger geworden wäre. Das dürfte durch die frühzeitigere Diagnose und Behandlung zwanglos zu erklären sein. Wenn wir bedenken, daß den alten Ophthalmologen die Ophthalmoskopie noch nicht zur Verfügung stand, und die malignen intra-ocularen Tumoren deshalb erst in späten Stadien, gewöhnlich erst nach erfolgtem Durchbruch durch die Skleralkapsel, diagnostiziert werden konnten, so scheint es uns begreiflich, daß die Prognose dieser Geschwülste vor der Entdeckung des Augenspiegels besonders schlecht gewesen ist.

Von allen älteren, in der Literatur veröffentlichten Zusammenstellungen zur Klärung der Prognose des malignen Uvealmelanoms scheint die *v. Hippel*-sche Statistik die zuverlässigste. *v. Hippel* konnte von 1922 bis 1936 in mühevoller Zusammenstellung eines lange Jahre hindurch verfolgten Beobachtungsgutes zeigen, daß der Metastasentod häufig noch nach viel längerer Zeitspanne eintritt, als man früher annahm und mit *Fuchs* glaubte, nach einem Zeitraum von 4 Jahren mit Heilung rechnen zu können. *v. Hippel* hat in 50% der Fälle Metastasentod gefunden und festgestellt, daß nach dem fünften Jahr nach der Enukleation noch rund 17% der Überlebenden an Metastasen verstorben sind und nach dem zehnten Jahr noch 10%, Zahlen, die angesichts der kontinuierlich sich verkleinernden Überlebendenzahl nicht als bedeutungslos angesehen werden können. Auch andere Autoren haben Metastasierung mehrfach noch nach mehr als zwanzig, einmal (*Olbert*, 1906) 24 Jahre nach der Entfernung der Primärgeschwulst beobachtet. Man muß deshalb dem Ausspruch *v. Hippels* zustimmen, daß eine fehlerfreie Beurteilung des Endausganges nur bei Erfassung der Todesursache möglich ist. Wollte man den spätesten Metastasentod, der sich im Schrifttum verzeichnet findet (also 24 Jahre nach der Enukleation), als äußersten Termin für die Annahme der endgültigen Heilung gelten lassen, so ginge eine solche Zurückhaltung in der Beurteilung wohl doch zu weit, geht doch eine solche Zeitspanne womöglich sogar über die durchschnittliche allgemeine Lebenserwartung der Betroffenen hinaus. Faktisch dürfte deshalb wohl eine Metastasenfreiheit von 15 Jahren als Heilung aufgefaßt werden.

Die neuesten und zahlenmäßig umfassendsten Zusammenstellungen von Fällen von malignem Melanom der Uvea finden sich in der amerikanischen Literatur der letzten Jahre. Seit ungefähr 20 Jahren sammelt die American Registry of Ophthalmic Pathology im Army Medical Museum sämtliche Fälle von malignem Melanom der Uvea in den USA. Im Jahre 1942 umfaßte die Sammlung bereits 1600 Fälle. Von 500 dieser 1600 Fälle konnte das Schicksal durch *Callender*, *Wilder* und *Ash* verfolgt und zusammengestellt werden. Von den 500 Patienten sind 48% schon im Verlaufe der ersten 5 Jahre nach der opera-

tiven Tumorentfernung an Metastasen gestorben, 66% in den ersten 10 Jahren oder später.

Die stark wechselnden zahlenmäßigen Angaben über die Prognose des malignen Uvealmelanoms in der Literatur veranlaßten uns, die Fälle der Basler Augenklinik von den Jahren 1900—1945 zusammenzustellen und deren Schicksal zu verfolgen. Der einzelne Arzt ist bei der Beobachtung nur vereinzelter, meist nur während kurzer Zeit verfolgter Fälle leicht geneigt, eine wesentlich bessere Prognose anzunehmen, als man auf Grund der *v. Hippelschen* oder gar der neuesten amerikanischen Statistiken annehmen würde. Wir sind uns bewußt, daß auch unser Beobachtungsgut zu klein ist, um aus dem Schicksal unserer Patienten allgemeingültige Zahlen abzuleiten, und insbesondere ist die Beobachtungszeit für die Patienten, die nach 1935 enukleiert wurden, nach dem vorher Gesagten zu kurz. Dennoch scheinen uns unsere Ergebnisse von gewissem Interesse.

Bei der Verfolgung des Schicksals unserer Melanom-Patienten haben wir auch alle diejenigen Momente zu berücksichtigen versucht, welche möglicherweise für die Beurteilung der Prognose von Wichtigkeit sein könnten.

Während schon *Virchow* versucht hat, auf Grund des histologischen Baus der Melanome Richtlinien für die Prognosestellung abzuleiten, wurde diese Idee von *Callender* und *Wilder* wieder aufgegriffen und praktisch verwertet. Diese Autoren haben die malignen Melanome nach ihrem Gehalt an argyrophilen Fasern und nach Zelltypen klassifiziert, und zwar haben sie die Zellformen eingeteilt in Spindelzelltypus, Epitheloidzelltypus und gemischten Zelltypus. Sie fanden, daß der gemischte Zelltypus den malignesten Charakter habe, dann folgt der seltene epitheloidzellige; am besten soll die Prognose des Spindelzelltypus sein. Ein weiteres wichtiges prognostisches Zeichen sehen sie im Reichtum der Geschwülste an argyrophilen Fasern: je reicher der Tumor an diesen Fasern ist, um so günstiger gestaltet sich das Schicksal des Kranken. Die fibrillenreichen Tumoren sollen kaum Neigung zur Metastasierung haben. Die Beobachtungen von *Callender* und *Wilder* wurden in den letzten Jahren von mehreren englischen und amerikanischen Autoren wie *Martin-Jones*, *Benjamin*, *Cumings*, *Goldsmith* und *Sorsby*, von *Reese*, *Camp*, *McGregor* und *Hill* u. a. geprüft und bestätigt. *Benjamin* hat die Tumoren außerdem noch nach ihrem Pigmentgehalt eingeteilt und anhand von 285 histologisch untersuchten und schicksalsmäßig verfolgten Fällen feststellen können, daß hoher Pigmentgehalt eines Tumors die Metastasengefahr erhöht. Auch diese Feststellung wurde bereits durch mehrere Autoren verifiziert.

Der Zeitpunkt der Geschwulstentfernung soll für die Prognose nicht so erheblich ins Gewicht fallen, wie man früher geglaubt hat, als man Sicherheit vor Metastasen nur durch möglichst frühzeitige Enukleation für gegeben hielt. *v. Hippel*, der auch dieser Frage gründlich nachgegangen ist, sah den Metastasantod bei Enukleation im 1. Geschwulststadium (Stadium der reizlosen, intra-ocularen Tumorentwicklung) bei einem Drittel der Operierten, bei Operation im 2. Stadium (Tumorstadium mit ocularen Begleiterscheinungen entzündlicher oder glaukomatöser Art) und im 3. Stadium (Stadium des örtlichen Durchbruchs durch die Bulbuswand) in knapp der Hälfte der Fälle. *v. Papolczy* kommt für den Metastasantod im 1. und 2. Stadium zu ähnlichen, im 3. Stadium zu erheblich höheren Zahlen, nämlich 28%, 37% und über 90%. Sicher ist also

doch die Gefahr der Metastasenbildung um so größer, je länger der Tumor im Auge weilt. Das längere Verweilen ist aber nicht stets mit der Erreichung des 2. und 3. Stadiums gleichbedeutend. Während in einem Fall das 1. Stadium, mindestens klinisch, lange Jahre dauern kann, hat ein anderer Tumor schon in einem Bruchteil dieser Zeit das 3. Stadium erreicht (*Gilbert*).

Nach den Angaben, die wir in der Literatur finden können, soll für die Prognose des malignen Uvealmelanoms, außer dem histologischen Aufbau des Tumors und der Dauer seines Bestehens, das Alter des Patienten und die Lokalisation des Tumors im Auge von Bedeutung sein.

Während im allgemeinen die Prognose eines malignen Tumors um so schlechter ist, je jünger der betroffene Patient ist, so ist offenbar bei den malignen Uvealmelanomen der Einfluß des Alters des Patienten auf die Prognose gerade umgekehrt, insofern, als die Prognose hier um so ungünstiger ist, je älter der befallene Patient ist.

Bei der Lokalisation der Uvealtumoren haben wir zu unterscheiden zwischen den Iristumoren, den Geschwülsten des Corpus ciliare und den malignen Melanomen der Chorioidea; letztere kann man noch in solche der Äquatorgegend und in Tumoren des hinteren Augenpoles unterteilen. Die Sarkome der Iris sollen die beste Prognose haben; die Lage der Iris im vorderen Augenabschnitt und damit ihre deutliche Sichtbarkeit ist wohl die Erklärung dafür: die Irissarkome werden im allgemeinen früh diagnostiziert. Wesentlich gefährlicher sind die Tumoren des Corpus ciliare, am größten soll die Neigung der Chorioidealtumoren des hinteren Poles zur Metastasierung sein. Es finden sich in der Literatur Veröffentlichungen von Fällen mit Tumoren des hinteren Bulbuspoles, bei denen schon bei einer Tumorgröße von 1 : 1½ mm Lebermetastasen nachgewiesen werden konnten. Diese Geschwülste scheinen eine besonders große Neigung zu frühem, extraocularem Wachstum zu haben, während der ursprüngliche Tumor nur wenig an Umfang zunimmt. Die große Leichtigkeit, mit der sie in alle benachbarten Gewebe vordringen und nach innen wie nach außen durchbrechen können, macht sie besonders gefährlich. *Faroni* schreibt ihre große Neigung zur extraocularen Ausbreitung der siebartigen Durchlöcherung der Sklera durch besonders reichlich vorhandene Ciliargefäße im Bereich des hinteren Poles zu.

Schicksal der eigenen Fälle.

Laut den vorliegenden Jahresstatistiken wurde an der Basler Augenklinik in den Jahren 1900—1945 unter *Mellinger*, *Vogt* und *Brückner* unter 230 000 Patienten 64mal die Diagnose auf ein malignes Melanom der Uvea gestellt. Bei 8 dieser Patienten hat sich die Diagnose bei genauer klinischer Beobachtung nicht bestätigt; es handelte sich um Fälle von Chorioretinitis centralis oder von Pseudotumor der Maculagegend. Eine zunächst als malignes Melanom der Iris angenommene Gewebsbildung erwies sich als Mesodermschwiele, eine andere als Cyste des Pigmentblattes der Iris. Einen differentialdiagnostisch besonders interessanten Fall, der während längerer Zeit wegen eines fraglichen malignen Me-

lanoms im Kammerwinkel in unserer Poliklinik beobachtet wurde, konnten wir durch eine vor kurzem vorgenommene Kontrolluntersuchung endgültig zur Abklärung bringen: es handelt sich um einen älteren Straßenarbeiter, bei dem in jugendlichem Alter eine Perforatio bulbi durch einen Metallsplitter übersehen worden war. Der Fremdkörper blieb im Kammerwinkel unten liegen, wo er zunächst durch Bindegewebe und später von ausgewanderten Pigmentzellen so dicht umschlossen wurde, daß der abgekapselte Fremdkörper mit seiner samtartigen, braunen Oberfläche in einer Ausdehnung von 2 : 8 mm durchaus als malignes Melanom imponieren konnte, bis uns die Reizlosigkeit des Auges, die fehlende Größenzunahme, die scharfe Abgrenzung der Neubildung, die normalen Pupillenreaktionen (die Pupille war zwar in Richtung des Tumors verzogen, reagierte aber prompt und ausgiebig auf Lichteinfall und bei Konvergenz) und die Anamnese veranlaßten, eine Röntgenaufnahme anzufertigen, die einen metalllichten 1—2 mm großen Schatten an der verdächtigen Stelle zeigte.

Bei 56 unserer Patienten — 29 Männern und 27 Frauen — hat sich die Diagnose auf ein malignes Melanom der Uvea bestätigt. Über das Schicksal von 7 dieser 56 Patienten konnten wir nichts in Erfahrung bringen, während wir bei den übrigen 49 genauere Angaben über ihr Ergehen nach der Enukleation bzw. nach der Diagnosestellung ermitteln konnten. Von den 49 Patienten wurden 41 enukleiert. Die in vivo gestellte Diagnose hat sich bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung in allen Fällen bestätigt. Bei einer Patientin mußte eine Exenteratio orbitae vorgenommen werden, weil der Tumor schon tief in die Orbita eingewachsen war. Diese Patientin ist 8 Monate später angeblich einem Herzleiden erlegen. Eine Sektion der Leiche wurde nicht vorgenommen, es konnten aber Metastasen klinisch schon im Zeitpunkt der Exenteration mit ziemlich großer Sicherheit angenommen werden. — Bei einer Patientin wurde auf die Enukleation verzichtet, da wegen allgemeiner Sepsis nach Erysipel der Exitus letalis bevorstand. Es lag bei dieser Frau ein beginnendes malignes Melanom der Chorioidea im Bereich des hinteren Poles vor. Bei der Autopsie wurden keine Metastasen gefunden. — Ein weiterer Patient wurde ein halbes Jahr, bevor wir ihn zum erstenmal sahen, auswärts wegen rechtsseitigen Sekundärglaukoms nach Trauma behandelt. Vom Fundus war damals wegen Trübung der Medien nichts zu sehen. Im Anschluß an

eine antiglaukomatöse Iridektomie traten eine schwere Blutung in die Vorderkammer und so starke Schmerzen auf, daß der rechte Bulbus exentriert werden mußte. Dabei wurde an Stelle des Glaskörpers käsiger Eiter gefunden. Die Diagnose auf malignes Melanom konnte von uns erst gestellt werden, als sich 6 Monate nach dem Eingriff im Skleraltrichter ein solcher Tumor — offenbar ein Recidiv — entwickelte. Die Skleralkapsel wurde dann samt den Tumormassen entfernt. Schon 4 Monate später war die ganze Orbita von Melanomgewebe durchwachsen, und der Patient erlag der Kachexie 1½ Jahre später. Eine Sektion ist nicht vorgenommen worden.

3 Patienten haben die Enukleation verweigert. Einer von ihnen ist 7 und einer 8 Jahre später seinem Tumor erlegen. Von dem letzteren wissen wir, daß der Tumor sich bis zur Größe eines Gänseeies entwickelt, die Schädelknochen durchwachsen und Lebermetastasen gesetzt hat. Der dritte starb 7 Jahre nach gestellter Diagnose an einer interkurrenten Krankheit, und bei der Sektion zeigte es sich, daß der Tumor in dieser langen Zeit weder die Skleralkapsel durchwachsen noch Metastasen gesetzt hatte. Wir sehen auch hier, wie verschieden der Grad der Malignität dieser Tumoren sein kann.

2 Patienten wurden nur iridektomiert, weil die noch kleinen Melanome der Iris den Kammerwinkel frei gelassen hatten, und noch keine Adhärenzen in der Umgebung des Tumors vorlagen. Einer dieser Patienten war 6 Jahre nach der Iridektomie im Jahre 1914 noch gesund; er ist kurze Zeit später als Soldat gefallen. Der andere ist 6 Jahre nachher an einer Lungenembolie und weißen Erweichung des Gehirns gestorben: bei der Autopsie wurden keine Metastasen eines malignen Melanoms aufgefunden.

Von den 41 enukleierten Patienten sind 10, also der vierte Teil, noch am Leben, und zwar 8 schon mehr als 10 Jahre, 5 mehr als 15 und 2 mehr als 20 Jahre. Wir hatten Gelegenheit, fast alle diese noch lebenden Patienten nachzuuntersuchen: bei keinem ergab sich Verdacht auf lokales Recidiv oder auf das Bestehen von Metastasen.

Von den 31 gestorbenen Patienten sind 17 den Metastasen ihres malignen Melanoms erlegen, also 43% der Gesamtzahl der Enukleierten. Bei 9 dieser Patienten ist der Metastasentod autopsisch sichergestellt, bei den übrigen 8 durfte er auf Grund des klinischen Befundes angenommen werden. Von diesen 17 Patienten

sind 11 schon in den ersten 3 Jahren nach der Enukleation gestorben, nur 4 haben das fünfte und eine einzige Patientin das zehnte Jahr überlebt. Diese Frau, die im Alter von 35 Jahren enukleiert wurde, hat nach dem Eingriff noch 19 Jahre gelebt und sich gesund gefühlt; sie ist erst kurz vor ihrem Tode rasch verfallen und an einer bioptisch nachgewiesenen allgemeinen Melanosarkomatose zugrunde gegangen, deren Ausgangspunkt offenbar das maligne Uvealmelanom gewesen ist.

Bei 3 von den übrigen gestorbenen Patienten ist die Todesursache unbekannt; die anderen sind laut klinischem Befund einer interkurrenten Erkrankung erlegen, wobei nur einmal die Metastasenfreiheit durch Sektion sichergestellt worden ist. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß sowohl unter den an unbekannter Todesursache als auch unter den an interkurrenter Krankheit Gestorbenen noch Metastasenträger waren. Berücksichtigen wir solche Fehlermöglichkeiten, so ergibt sich als Fazit unserer Nachforschungen fast das gleiche Resultat wie bei der Mehrzahl der Autoren, die sich mit dem Schicksal der wegen malignen Melanoms der Uvea enukleierten Patienten beschäftigt haben, nämlich eine *Mortalität von ca. 50%*.

Diskussion der Faktoren, die für die Prognose von Bedeutung sein können.

1. Der histologische Bau des Tumors.

Von 28 unserer Fälle standen uns histologische Präparate (Hämalaun-Eosin-Färbung) des enukleierten Bulbus zur Verfügung, die uns die Untersuchung auf Zelltypus, Pigmentgehalt und das Vorhandensein von Einbrüchen maligner Zellen in die Blutbahn bei den betreffenden Fällen ermöglichten. Leider fehlten uns mit Silber imprägnierte Schnitte, so daß wir auf die Beurteilung des Gehaltes der Präparate an argyrophilen Fasern verzichten mußten. Bei der Einteilung der Zellformen haben wir uns an die von *Callender* und *Wilder* unterschiedenen Typen gehalten: wir haben einen Spindelzelltypus vom Epitheloidzelltypus und vom polymorphen Zelltypus unterschieden.

Schwierigkeiten hat uns in vielen Fällen die Entscheidung der Frage, ob Einbrüche maligner Zellen in die Blutbahn vorlagen, bereitet. Es können hier verschiedene Erscheinungen leicht zu Fehldeutungen Anlaß geben. So können einerseits Blutungen ins Tumorgewebe, andererseits beim Schneiden entstandene Gewebs-

dehiszenzen, also Artefakte, vom Tumor begrenzte Sinus, wie sie in malignen Melanomen häufig vorkommen, vortäuschen.

a) Der Zelltypus.

Tab. I zeigt, daß 9 unserer histologisch untersuchten Fälle dem Spindelzelltypus, 3 dem allgemein als selten anerkannten Epitheloidzelltypus und 16 dem polymorphen Zelltypus angehören. Es fällt auf, daß von den 9 zum Spindelzelltypus gehörenden Fällen nur ein einziger den Folgen seines Tumors, nämlich Lebermeta-

TABELLE I.

	Zelltypus	Schicksal (nach d. op. Tu-entfernung)	Todesursache	Autopsie
F. G., 1881	Spindelzelltypus	lebt noch 5 J. später		
B. D., 1873	Spindelzelltypus	lebt noch 15 J. später		
B. P., 1871	Spindelzelltypus	lebt noch 18 J. später		
F. B., 1889	Spindelzelltypus	lebt noch 19 J. später		
M. M., 1901	Spindelzelltypus	lebt noch 21 J. später		
C. Z., 1857	Spindelzelltypus	† nach einigen Tagen	interkurrente Erkrankung	+
M. B., 1867	Spindelzelltypus	† nach 9 J.	interkurrente Erkrankung	+
F. M., 1853	Spindelzelltypus	† nach 11½ J.	interkurrente Erkrankung	—
L. T., 1898	Spindelzelltypus	† nach 3 J.	Lebermetastasen	+
	<i>Total: 9 Fälle</i>	<i>5 leben; 4 gestorben, davon 1 an Metastasen</i>		
F. S., 1876	Epitheloidzelltyp.	lebt noch 10 J. später		
J. B., 1873	Epitheloidzelltyp.	lebt noch 12 J. später		
L. L., 1862	Epitheloidzelltyp.	† nach 4 J.	Lebermetastasen	—
	<i>Total: 3 Fälle</i>	<i>2 leben; 1 gestorben an Metastasen</i>		
L. J., 1900	Polymorph. Zelltyp.	lebt noch 4 J. später		
C. L., 1862	Polymorph. Zelltyp.	lebt noch 14 J. später		
M. R., 1860	Polymorph. Zelltyp.	† nach 7 Monaten	interkurrente Erkrankung	—
F. S., 1880	Polymorph. Zelltyp.	† nach 5½ J.	interkurrente Erkrankung	+
E. B., 1878	Polymorph. Zelltyp.	† nach 10 J.	interkurrente Erkrankung	—
P. R., 1887	Polymorph. Zelltyp.	† nach 17½ J.	interkurrente Erkrankung	—
J. L., 1881	Polymorph. Zelltyp.	† nach 3 J.	unbekannt	
W. K., 1867	Polymorph. Zelltyp.	† nach 1½ Monaten	Lebermetastasen	+
J. V., 1862	Polymorph. Zelltyp.	† nach 14 Monaten	allg. Melanosarkomatose	+
J. H., 1879	Polymorph. Zelltyp.	† nach 1½ J.	Lebermetastasen	+
L. H., 1879	Polymorph. Zelltyp.	† nach 22 Monaten	Lebermetastasen	—
A. Z., 1879	Polymorph. Zelltyp.	† nach 2 J.	allg. Melanosarkomatose	+
E. V., 1906	Polymorph. Zelltyp.	† nach 2½ J.	Lebermetastasen	+
J. S., 1873	Polymorph. Zelltyp.	† nach 3 J.	Lebermetastasen	—
M. G., 1869	Polymorph. Zelltyp.	† nach 3½ J.	Lebermetastasen	—
E. G., 1899	Polymorph. Zelltyp.	† nach 10 J.	Lebermetastasen	+
	<i>Total: 16 Fälle</i>	<i>2 leben; 14 gestorben, davon 9 an Metastasen</i>		

stasen erlegen ist. Es handelt sich hier um einen Patienten, bei dem die Enukleation des vom malignen Melanom befallenen Bulbus erst vorgenommen werden konnte, als der Tumor bereits die Bulbuswandungen durchwachsen hatte. Weitaus die häufigsten Metastasentodesfälle finden wir beim polymorphen Zelltypus. Von den 16 Patienten sind 9 an Metastasen gestorben.

b) Der Pigmentgehalt.

Aus Tab. II geht die Einteilung unserer Fälle nach dem Pigmentgehalt des Tumors und ihr Schicksal hervor. Zur Be-

TABELLE II.

	Pigmentgehalt	Schicksal (nach d. op. Tu.-Entfernung)	Todesursache	Autopsie
L. J., 1900	+	lebt noch 4 J. später		
F. S., 1876	+	lebt noch 10 J. später		
F. B., 1889	+	lebt noch 19 J. später		
M. M., 1901	+	lebt noch 21 J. später		
F. M., 1853	+	† nach 11 J.	interkurrente Erkrankung	—
J. L., 1881	+	† nach 3 J.	unbekannt	
E. G., 1899	+	† nach 10 J.	Lebermetastasen	+
<i>Total: 7 Fälle</i>		<i>4 leben; 3 gestorben, davon 1 an Metastasen</i>		
F. G., 1881	++	lebt noch 5 J. später		
B. D., 1873	++	lebt noch 15 J. später		
B. P., 1871	++	lebt noch 18 J. später		
M. R., 1860	++	† nach 7 Monaten	interkurrente Erkrankung	—
P. R., 1887	++	† nach 17½ J.	interkurrente Erkrankung	—
J. S., 1873	++	† nach 3 J.	Lebermetastasen	—
L. T., 1898	++	† nach 3 J.	Lebermetastasen	+
<i>Total: 7 Fälle</i>		<i>3 leben; 4 gestorben, davon 2 an Metastasen</i>		
J. B., 1873	+++	lebt noch 12 J. später		
C. L., 1862	+++	lebt noch 14 J. später		
C. Z., 1857	+++	† nach einigen Tagen	interkurrente Erkrankung	+
F. S., 1880	+++	† nach 5 J.	interkurrente Erkrankung	+
M. B., 1867	+++	† nach 9 J.	interkurrente Erkrankung	+
E. B., 1878	+++	† nach 10 J.	interkurrente Erkrankung	—
W. K., 1867	+++	† nach 1½ Monaten	Lebermetastasen	+
J. V., 1862	+++	† nach 14 Monaten	allg. Melanosarkomatose	+
J. H., 1879	+++	† nach 1½ J.	Lebermetastasen	+
L. H., 1879	+++	† nach 22 Monaten	Lebermetastasen	—
A. Z., 1879	+++	† nach 2 J.	allg. Melanosarkomatose	+
E. V., 1906	+++	† nach 2½ J.	Lebermetastasen	+
M. G., 1869	+++	† nach 3½ J.	Lebermetastasen	—
L. L., 1862	+++	† nach 4 J.	Lebermetastasen	—
<i>Total: 14 Fälle</i>		<i>2 leben; 12 gestorben, davon 8 an Metastasen</i>		

urteilung des Pigmentgehaltes eines Tumors ist die Durchmusterung von Serienschnitten aus den verschiedenen Teilen der ganzen Neubildung angezeigt, kann doch der Pigmentgehalt in ein und demselben Melanom sehr stark wechseln: es können z. B. stark pigmentierte Knoten neben annähernd pigmentfreien liegen, oder ein pigmentarmer Tumor kann außen von einer stark pigmentierten Hülle umgeben sein.

Während je 7 Patienten pigmentarme und Tumoren mit mittlerem Pigmentgehalt hatten, sind die pigmentreichen Fälle mit 14 weitaus häufiger. Von den Pigmentreichen sind mehr als jeder zweite an Metastasen gestorben, während sich bei den Pigment-

TABELLE III.

	Einbruch malign. Zellen in die Blutbahn	Schicksal (nach d. op. Tu.-Entfernung)	Todesursache	Autopsie
G., 1881	nicht vorhanden	lebt noch 5 J. später		
S., 1876	nicht vorhanden	lebt noch 10 J. später		
L., 1862	nicht vorhanden	lebt noch 14 J. später		
P., 1871	nicht vorhanden	lebt noch 18 J. später		
B., 1889	nicht vorhanden	lebt noch 19 J. später		
M., 1901	nicht vorhanden	lebt noch 21 J. später		
Z., 1857	nicht vorhanden	† nach einigen Tagen	interkurrente Erkrankung	+
R., 1860	nicht vorhanden	† nach 7 Monaten	interkurrente Erkrankung	—
B., 1867	nicht vorhanden	† nach 9 J.	interkurrente Erkrankung	+
B., 1878	nicht vorhanden	† nach 10 J.	interkurrente Erkrankung	—
M., 1853	nicht vorhanden	† nach 11½ J.	interkurrente Erkrankung	—
R., 1887	nicht vorhanden	† nach 17½ J.	interkurrente Erkrankung	—
L., 1881	nicht vorhanden	† nach 3 J.	unbekannt	
H., 1879	nicht vorhanden	† nach 1½ J.	Lebermetastasen	+
H., 1879	nicht vorhanden	† nach 22 Monaten	Lebermetastasen	—
Z., 1879	nicht vorhanden	† nach 2 J.	allg. Melanosarkomatose	+
G., 1869	nicht vorhanden	† nach 3½ J.	Lebermetastasen	—
G., 1899	nicht vorhanden	† nach 10 J.	Lebermetastasen	+

Total: 18 Fälle 6 leben; 12 gestorben, davon 5 an Metastasen

J., 1900	vorhanden	lebt noch 4 J. später		
B., 1873	vorhanden	lebt noch 12 J. später		
D., 1873	vorhanden	lebt noch 15 J. später		
S., 1880	vorhanden	† nach 5½ J.	interkurrente Erkrankung	+
F. K., 1867	vorhanden	† nach 1½ Monaten	Lebermetastasen	+
V., 1862	vorhanden	† nach 14 Monaten	allg. Melanosarkomatose	+
V., 1906	vorhanden	† nach 2½ J.	Lebermetastasen	+
T., 1898	vorhanden	† nach 3 J.	Lebermetastasen	+
S., 1873	vorhanden	† nach 3 J.	Lebermetastasen	—
L., 1862	vorhanden	† nach 4 J.	Lebermetastasen	—

Total: 10 Fälle 3 leben; 7 gestorben, davon 6 an Metastasen

TABELLE IV.

	Zeitdauer v. Beginn subjekt. Symptome bis zur op. Tu-entfernung	Schicksal (nach d. op. Tu-Entfernung)	Todesursache	Autopsie
<i>0—1 Monat</i>				
B. D., 1873	5 Tage	lebt noch 15 J. später		
E. G., 1899	einige Tage	† nach 10 J.	Lebermetastasen	+
A. S., 1866	einige Tage	† nach 23 J.	interkurrente Erkrankung	—
F. S., 1876	einige Tage	lebt noch 10 J. später		
P. R., 1887	10 Tage	† nach 17½ J.	interkurrente Erkrankung	—
M. G., 1869	3 Wochen	† nach 3½ J.	Lebermetastasen	—
P. M., 1882	3 Wochen	† nach 2¼ J.	interkurrente Erkrankung	—
E. S., 1889	3 Wochen	lebt noch 20 J. später		
J. H., 1879	4 Wochen	† nach 1½ J.	Lebermetastasen	+
C. L., 1862	4 Wochen	lebt noch 14 J. später		
<i>Total: 10 Fälle 4 leben; 6 gestorben, davon 3 an Metastasen</i>				
<i>1—3 Monate</i>				
S. B., 1853	5 Wochen	† nach 2½ J.	Lebermetastasen	+
F. B., 1889	8 Wochen	lebt noch 19 J. später		
L. R., 1866	8 Wochen	† nach 2 J.	Leber- u. Ovarialmetastasen	—
P. H., 1875	9 Wochen	† nach 19 J.	allg. Melanosarkomatose	+
J. B., 1873	10 Wochen	lebt noch 12 J. später		
J. L., 1881	10 Wochen	† nach 3 J.	unbekannt	
A. B., 1844	12 Wochen	† nach 23 Monaten	Lebermetastasen	—
<i>Total: 7 Fälle 2 leben; 5 gestorben, davon 4 an Metastasen</i>				
<i>3—12 Monate</i>				
L. L., 1862	einige Monate	† nach 4 J.	Lebermetastasen	—
M. R., 1860	3—6 Monate	† nach 7 Monaten	interkurrente Erkrankung	—
E. B., 1878	5 Monate	† nach 10 J.	interkurrente Erkrankung	—
H. K., 1892	6 Monate	† nach 6—8 J.	im Kriege gefallen	—
F. S., 1880	6 Monate	† nach 5½ J.	interkurrente Erkrankung	—
E. M., 1862	6—9 Monate	† nach 12 J.	unbekannt	—
F. G., 1881	8 Monate	lebt noch 5 J. später		
M. M., 1901	8 Monate	lebt noch 21 J. später		
E. B., 1872	10 Monate	† nach 9½ J.	Lebermetastasen	—
M. G., 1881	10 Monate	† nach 24 J.	interkurrente Erkrankung	—
J. B., 1854	12 Monate	† nach 5½ J.	interkurrente Erkrankung	—
K. S., 1875	12 Monate	† nach 8½ J.	Lebermetastasen	—
A. Z., 1879	12 Monate	† nach 2 J.	allg. Melanosarkomatose	—
<i>Total: 13 Fälle 2 leben; 11 gestorben, davon 4 an Metastasen</i>				
<i>1—8 Jahre</i>				
L. P., 1898	1½ J.	† nach 3 J.	Lebermetastasen	+
J. S., 1873	2 J.	† nach 3 J.	Lebermetastasen	—
V. G., 1860	2½ J.	† nach 1 J.	Metastasen	—
L. H., 1879	2½ J.	† nach 22 Monaten	Lebermetastasen	—
O. G., 1845	3 J.	† nach 2½ J.	lokales Recidiv	—
W. K., 1867	3 J.	† nach 1½ Monaten	Lebermetastasen	+
E. R., 1876	3 J.	† nach 2½ J.	unbekannt	
R. J., 1866	5 J.	† nach 26 J.	interkurrente Erkrankung	—
J. V., 1862	6 J.	† nach 26 Monaten	allg. Melanosarkomatose	+
M. B., 1867	8 J.	† nach 9 J.	interkurrente Erkrankung	+
<i>Total: 10 Fälle 10 gestorben, davon 6 an Metastasen, 1 an lokalem Recidiv</i>				

TABELLE V.

	Stadium d. Tu- entwicklung b. d. Operation	Schicksal (nach d. op. Tu.-Entfernung)	Todesursache	Autopsie
L. J., 1900	Stadium I	lebt noch 4 J. später		
F. G., 1881	Stadium I	lebt noch 5 J. später		
F. S., 1876	Stadium I	lebt noch 10 J. später		
J. B., 1873	Stadium I	lebt noch 12 J. später		
C. L., 1862	Stadium I	lebt noch 14 J. später		
B. P., 1871	Stadium I	lebt noch 18 J. später		
F. B., 1889	Stadium I	lebt noch 19 J. später		
E. S., 1889	Stadium I	lebt noch 20 J. später		
M. R., 1860	Stadium I	† nach 7 Monaten	interkurrente Erkrankung	—
P. M., 1882	Stadium I	† nach 2¼ J.	interkurrente Erkrankung	—
J. L., 1881	Stadium I	† nach 3 J.	unbekannt	
F. S., 1880	Stadium I	† nach 5½ J.	interkurrente Erkrankung	+
J. B., 1854	Stadium I	† nach 5½ J.	interkurrente Erkrankung	—
E. R., 1860	Stadium I	† nach 6 J.	interkurrente Erkrankung	+
H. K., 1892	Stadium I	† nach 6—8 J.	im Kriege gefallen	—
E. B., 1878	Stadium I	† nach 10 J.	interkurrente Erkrankung	—
E. M., 1862	Stadium I	† nach 12 J.	unbekannt	
P. R., 1887	Stadium I	† nach 17½ J.	interkurrente Erkrankung	—
M. G., 1881	Stadium I	† nach 24 J.	interkurrente Erkrankung	—
R. J., 1866	Stadium I	† nach 26 J.	interkurrente Erkrankung	—
J. H., 1879	Stadium I	† nach 1½ J.	Lebermetastasen	+
A. B., 1844	Stadium I	† nach 23 Monaten	Lebermetastasen	—
L. R., 1866	Stadium I	† nach 2 J.	Leber- u. Ovarialmetastasen	—
E. V., 1906	Stadium I	† nach 2½ J.	Lebermetastasen	+
L. L., 1862	Stadium I	† nach 4 J.	Lebermetastasen	—
E. B., 1872	Stadium I	† nach 9½ J.	Lebermetastasen	—
P. H., 1875	Stadium I	† nach 19 J.	allg. Melanosarkomatose	+
<i>Total: 27 Fälle 8 leben; 19 gestorben, davon 7 an Metastasen</i>				
B. D., 1873	Stadium II	lebt noch 15 J. später		
F. M., 1853	Stadium II	† nach 11½ J.	interkurrente Erkrankung	—
L. H., 1879	Stadium II	† nach 22 Monaten	Lebermetastasen	—
A. Z., 1879	Stadium II	† nach 2 J.	allg. Melanosarkomatose	+
M. G., 1869	Stadium II	† nach 3½ J.	Lebermetastasen	—
K. S., 1875	Stadium II	† nach 8½ J.	Leber- u. Ovarialmetastasen	—
<i>Total: 6 Fälle 1 lebt; 5 gestorben, davon 4 an Metastasen</i>				
M. M., 1901	Stadium III	lebt noch 21 J. später		
M. B., 1867	Stadium III	† nach 9 J.	interkurrente Erkrankung	+
A. S., 1866	Stadium III	† nach 23 J.	interkurrente Erkrankung	—
E. R., 1876	Stadium III	† nach 2½ J.	unbekannt	
W. K., 1867	Stadium III	† nach 1½ Monaten	Lebermetastasen	+
V. G., 1860	Stadium III	† nach 1 J.	Metastasen	—
J. V., 1862	Stadium III	† nach 26 Monaten	allg. Melanosarkomatose	+
S. B., 1850	Stadium III	† nach 2½ J.	Lebermetastasen	+
L. T., 1898	Stadium III	† nach 3 J.	Lebermetastasen	+
J. S., 1873	Stadium III	† nach 3 J.	Lebermetastasen	—
E. G., 1899	Stadium III	† nach 10 J.	Lebermetastasen	+
<i>Total: 11 Fälle 1 lebt; 10 gestorben, davon 7 an Metastasen</i>				

armen nur ein einziger Metastasentodesfall findet. Auch hier handelt es sich wieder um eine Patientin, bei der die Enukleation im 3. Stadium der Tumorentwicklung vorgenommen wurde.

c) *Einbruch maligner Zellen in die Blutbahn.*

Auf Grund des histologischen Aufbaues der malignen Melanome stehen dem Einbruch von Tumorzellen in die Blutbahn nur sehr wenig Hindernisse entgegen, sind doch in diesen Geschwülsten neben Bluträumen, die nur von einer Endothelschicht ausgekleidet sind, zahlreiche Blutsinus vorhanden, bei denen die Tumorzellverbände ohne Einschaltung einer Grenzmembran von anderen Zellelementen direkt an das strömende Blut angrenzen.

Unter Hinweis auf Tab. III können wir feststellen, daß bei 10 unserer histologisch untersuchten Fälle der Einbruch maligner Zellen in die Blutbahn verifiziert werden konnte. Von diesen 10 Patienten sind 6 den Metastasen erlegen, während von den übrigen 18 nur 5 an Metastasen gestorben sind.

2. *Der Zeitpunkt der Tumorentfernung.*

In Tab. IV sind die Fälle nach der Zeitdauer vom ersten Beginn subjektiver Symptome bis zur operativen Tumorentfernung gruppiert, in Tab. V nach dem Stadium der Tumorentwicklung bei der Operation. Beide Tabellen zeigen, daß Metastasentodesfälle sowohl bei den Patienten mit ganz kurzer Anamnese als auch bei denjenigen im Stadium I der Tumorentwicklung vorgekommen sind, daß diese aber um so häufiger werden, je länger die Anamnese dauert bzw. je weiter die Tumorentwicklung fortgeschritten ist.

3. *Das Alter des Patienten.*

Tab. VI zeigt unsere Fälle in verschiedene Altersklassen eingeteilt. Am meisten Patienten befinden sich im 6. und 7. Lebensdezennium. Das Durchschnittsalter bei der operativen Tumorentfernung beträgt 54,2 Jahre. Prozentual ist die Tumormortalitätsziffer im 4. Lebensdezennium am höchsten. Die Todesfälle an Metastasen sind so unregelmäßig auf die verschiedenen Lebensdezennien verteilt, daß sich mit zunehmendem Alter weder eine Zunahme noch eine Abnahme der Häufigkeit des Metastasentodes feststellen läßt.

TABELLE VI.

	Alter b. d. op. Tu-entfernung	Schicksal (nach d. op. Tu.-Entfernung)	Todesursache	Autopsie
2. Lebensdezennium				
H. K., 1892	16 J.	† nach 6—8 J.	im Kriege gefallen	—
3. Lebensdezennium				
M. M., 1901	27 J.	lebt noch 21 J. später		
K. S., 1875	27 J.	† nach 8 J.	Lebermetastasen	—
<i>Total: 2 Fälle</i>		<i>1 lebt; 1 gestorben an Metastasen</i>		
4. Lebensdezennium				
E. V., 1906	34 J.	† nach 2½ J.	Lebermetastasen	+
P. H., 1875	35 J.	† nach 19 J.	allg. Melanosarkomatose	+
L. T., 1898	36 J.	† nach 3 J.	Lebermetastasen	+
E. G., 1899	38 J.	† nach 10 J.	Lebermetastasen	+
P. R., 1887	39 J.	† nach 17½ J.	interkurrente Erkrankung	—
E. G., 1854	39 J.	lebt noch 20 J. später		
<i>Total: 6 Fälle</i>		<i>1 lebt; 5 gestorben, davon 4 an Metastasen</i>		
5. Lebensdezennium				
E. B., 1872	41 J.	† nach 9½ J.	Lebermetastasen	—
F. B., 1889	41 J.	lebt noch 19 J. später		
L. R., 1866	42 J.	† nach 2 J.	Leber- u. Ovarialmetastasen	—
M. G., 1881	43 J.	† nach 24 J.	interkurrente Erkrankung	+
A. S., 1866	44 J.	† nach 23 J.	interkurrente Erkrankung	+
L. J., 1900	45 J.	lebt noch 4 J. später		
J. L., 1881	49 J.	† nach 3 J.	unbekannt	
<i>Total: 7 Fälle</i>		<i>2 leben; 5 gestorben, davon 2 an Metastasen</i>		
6. Lebensdezennium				
R. J. 1866	53 J.	† nach 26 J.	interkurrente Erkrankung	—
E. B., 1878	54 J.	† nach 10 J.	interkurrente Erkrankung	—
O. G., 1878	56 J.	† nach 2½ J.	lokales Recidiv	—
L. H., 1879	58 J.	† nach 22 Monaten	Lebermetastasen	—
E. M., 1862	59 J.	† nach 12 J.	unbekannt	
P. M., 1882	59 J.	† nach 2¼ J.	interkurrente Erkrankung	+
M. B., 1867	60 J.	† nach 9 J.	interkurrente Erkrankung	—
B. A., 1844	60 J.	† nach 23 Monaten	Lebermetastasen	—
B. P., 1871	60 J.	lebt noch 18 J. später		
J. S., 1873	60 J.	† nach 3 J.	Lebermetastasen	—
<i>Total: 10 Fälle</i>		<i>1 lebt; 9 gestorben, davon 3 an Metastasen, 1 an lokalem Recidiv</i>		
7. Lebensdezennium				
J. B., 1854	61 J.	† nach 5½ J.	interkurrente Erkrankung	—
B. D., 1863	61 J.	lebt noch 15 J. später		
W. K., 1867	61 J.	† nach 1½ Monaten	Lebermetastasen	+
E. R., 1876	61 J.	† nach 2½ J.	unbekannt	
F. G., 1881	63 J.	lebt noch 5 J. später		

TABELLE VI (Fortsetzung).

A. Z., 1879	63 J.	† nach 2 J.	allg. Melanosarkomatose	+
F. S., 1876	63 J.	lebt noch 10 J. später		
J. B., 1873	64 J.	lebt noch 12 J. später		
E. R., 1860	64 J.	† nach 6 J.	interkurrente Erkrankung	+
F. S., 1880	64 J.	† nach 5 J.	interkurrente Erkrankung	+
J. H., 1879	66 J.	† nach 1½ J.	Lebermetastasen	+
S. B., 1850	69 J.	† nach 2½ J.	Lebermetastasen	+
J. V., 1862	69 J.	† nach 26 Monaten	allg. Melanosarkomatose	+
M. G., 1869	70 J.	† nach 3½ J.	Lebermetastasen	—

Total: 14 Fälle 4 leben; 10 gestorben, davon 6 an Metastasen

8. Lebensdezennium

V. G., 1860	71 J.	† nach 1 J.	Metastasen	—
C. L., 1862	73 J.	lebt noch 14 J. später		
M. R., 1860	73 J.	† nach 7 Monaten	interkurrente Erkrankung	—
L. L., 1862	75 J.	† nach 4 J.	Lebermetastasen	—
F. M., 1853	75 J.	† nach 11½ J.	interkurrente Erkrankung	—

Total: 5 Fälle 1 lebt; 4 gestorben, davon 2 an Metastasen

4. Der Ausgangspunkt des Tumors.

Aus Tab. VII geht hervor, daß der Metastasentod am häufigsten bei Fällen mit Tumoren im Bereich des hinteren Bulbuspoles eingetreten ist.

(Auch zu dieser Gruppe von Fällen haben wir nur die genommen, welche histologisch untersucht werden konnten, da sich nur in der Schnittserie mit einiger Sicherheit der Ausgangspunkt des Tumors feststellen läßt.)

Schließlich haben wir in Tab. VIII alle unsere Fälle, die den Folgen ihres malignen Uvealmelanoms erlegen sind, zusammengestellt, wobei wir alle Momente, die die Prognose zu beeinflussen scheinen, berücksichtigt haben.

Resultate und Schlußfolgerungen.

Trotz unserem zahlenmäßig relativ kleinen Beobachtungsgute können wir an Hand unserer Fälle doch deutlich den Einfluß histologischer Merkmale der malignen Uvealmelanome auf die Prognose feststellen.

Aus dem Schicksal unserer histologisch untersuchten Fälle geht hervor, daß die Prognose der Spindelzelltumoren relativ gutartig ist, während die polymorphzelligen Geschwülste eine ungünstige Voraussage rechtfertigen. Über die Stellung der Epithe-

loidzelltumoren können wir auf Grund unserer Beobachtungen nichts aussagen, da nur 3 unserer Patienten, also eine für irgendwelche Deduktionen viel zu kleine Zahl, reine Epitheloidzelltumoren hatten. Die gefundenen Resultate entsprechen unseren

TABELLE VII.

	Ausgangspunkt des Tumors	Schicksal (nach d. op. Tu.-Entfernung)	Todesursache	Autopsie
E. R., 1860	Iris	† nach 6 J.	interkurrente Erkrankung	+
H. K., 1892	Iris	† nach 6—8 J.	im Kriege gefallen	—
<i>Total: 2 Fälle</i>		<i>2 gestorben, keine Metastasentodesfälle</i>		
M. G., 1869	Corpus ciliare	† nach 3½ J.	Lebermetastasen	—
L. T., 1898	Corpus ciliare	† nach 3 J.	Lebermetastasen	+
J. L., 1881	Corpus ciliare	† nach 3 J.	unbekannt	
<i>Total: 3 Fälle</i>		<i>3 gestorben, davon 2 an Metastasen</i>		
C. L., 1862	Corp. cil. od. Iris	lebt noch 14 J. später		
M. M., 1901	Corp. cil. od. Iris	lebt noch 21 J. später		
E. V., 1906	Corp. cil. od. Iris	† nach 2½ J.	Lebermetastasen	+
<i>Total: 3 Fälle</i>		<i>2 leben; 1 gestorben an Metastasen</i>		
<i>(Äquatorgegend)</i>				
E. G., 1899	Chorioidea	† nach 10 J.	Lebermetastasen	+
L. L., 1862	Chorioidea	† nach 4 J.	Lebermetastasen	—
C. Z., 1857	Chorioidea	† nach einigen Tagen	interkurrente Erkrankung	+
M. R., 1860	Chorioidea	† nach 7 Monaten	interkurrente Erkrankung	—
F. M., 1853	Chorioidea	† nach 11½ J.	interkurrente Erkrankung	—
P. R., 1887	Chorioidea	† nach 17½ J.	interkurrente Erkrankung	—
J. B., 1873	Chorioidea	lebt noch 12 J. später		
B. D., 1873	Chorioidea	lebt noch 15 J. später		
F. B., 1889	Chorioidea	lebt noch 19 J. später		
<i>Total: 9 Fälle</i>		<i>3 leben; 6 gestorben, davon 2 an Metastasen</i>		
<i>(hinterer Pol)</i>				
W. K., 1867	Chorioidea	† nach 1½ Monaten	Lebermetastasen	+
J. H., 1879	Chorioidea	† nach 1½ J.	Lebermetastasen	+
J. V., 1862	Chorioidea	† nach 26 Monaten	allg. Melanosarkomatose	+
A. Z., 1879	Chorioidea	† nach 2 J.	allg. Melanosarkomatose	+
J. S., 1873	Chorioidea	† nach 3 J.	Lebermetastasen	—
F. S., 1880	Chorioidea	† nach 5 J.	interkurrente Erkrankung	+
M. B., 1867	Chorioidea	† nach 9 J.	interkurrente Erkrankung	+
E. B., 1878	Chorioidea	† nach 10 J.	interkurrente Erkrankung	—
L. J., 1900	Chorioidea	lebt noch 4 J. später		
F. G., 1881	Chorioidea	lebt noch 5 J. später		
F. S., 1876	Chorioidea	lebt noch 10 J. später		
B. P., 1871	Chorioidea	lebt noch 18 J. später		
<i>Total: 12 Fälle</i>		<i>4 leben; 8 gestorben, davon 5 an Metastasen</i>		

TABELLE VIII.

	Alter d. Pat. b. d. Tu-entf.	Dauer d. Anamnese	Stad. d. Tu- entwicklung	Ausgangsp. d. d. Tumors	Zelltypus	Pigmentgeh.	Gefäßeinbr. malign. Zellen	Zeitpt. d. † n. d. Operation
W. K., 1867	61 J.	3 J.	III	Chor. hint. Pol.	polymorph	+++	+	1½ Mo.
A. B., 1844	60 J.	12 Wo.	I	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	23 Mo.
J. H., 1879	66 J.	4 Wo.	I	Chor. hint. Pol.	polymorph	+++	—	18 Mo.
L. H., 1879	58 J.	2½ J.	II	unbekannt	polymorph	+++	—	22 Mo.
J. V., 1862	69 J.	6 J.	III	Chor. hint. Pol.	polymorph	+++	+	14 Mo.
A. Z., 1879	63 J.	1 J.	II	Chor. hint. Pol.	polymorph	+++	—	24 Mo.
S. B., 1850	69 J.	5 Wo.	III	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	2½ J.
L. R., 1866	42 J.	2 Mo.	I	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	25 Mo.
J. S., 1873	60 J.	2 J.	III	Chor. hint. Pol.	polymorph	++	+	3 J.
L. T., 1898	36 J.	1½ J.	III	Corp. cil.	spindelz.	++	+	3 J.
E. V., 1906	34 J.	unbekannt	I	Corp. cil.	polymorph	+++	+	2½ J.
M. G., 1869	70 J.	3 Wo.	II	Corp. cil.	polymorph	+++	—	3½ J.
L. L., 1862	75 J.	einige Mo.	I	Chor. Äquator	epitheloidz.	+++	+	4 J.
E. B., 1872	41 J.	10 Mo.	I	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	9½ J.
E. G., 1899	38 J.	einige T.	III	Chor. Äquator	polymorph	+	—	10 J.
K. S., 1875	27 J.	12 Mo.	II	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	8½ J.
P. H., 1875	35 J.	9 Wo.	I	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	19 J.

Erwartungen, zu denen uns nicht nur die Mehrzahl der Mitteilungen in der Literatur, sondern auch die Erfahrungen in der allgemeinen Pathologie führen mußten: differenziertere Tumoren, wie wir sie in den Spindelzellgeschwülsten vor uns haben, sind in der Regel weniger bösartig als primitive, anaplastische Tumoren, wie die polymorphzelligen malignen Melanome. Auch unsere Erfahrungen über die Beeinflussung der Prognose durch den Pigmentgehalt der Tumoren stimmen mit der Mehrzahl der neueren Veröffentlichungen überein: die pigmentreichen Tumoren haben eine ganz beträchtlich schlechtere Prognose als die pigmentarmen.

Können wir histologisch bei einem malignen Melanom den Einbruch maligner Zellen in die Blutbahn nachweisen, so müssen wir eine schlechtere Prognose für den betreffenden Patienten annehmen, als wenn diese Invasion in die Gefäße noch nicht erfolgt ist. Die Zusammenstellung unserer Fälle zeigt aber, daß das Vorhandensein maligner Zellen in der Blutbahn die Möglichkeit des Ausbleibens von Metastasen keineswegs ausschließt. Während von unseren Patienten, bei welchen ein solcher Einbruch nachgewiesen werden konnte, der eine 5 ½ Jahre später an einer interkurrenten Erkrankung gestorben ist, und der Beweis seiner Metastasenfreiheit durch die Sektion erbracht werden konnte, leben heute noch drei weitere solcher Patienten, einer davon sogar schon 15 Jahre nach der Enukleation. Der Übergang von Tumorzellen in die Blutgefäße und ihre Verschleppung in der Blutbahn bedeutet also noch nicht Metastasenentwicklung. Wir müssen deshalb mit *Gilbert* annehmen, daß in die Blutbahn eingeschleppte Tumorzellen eine gewisse Zeit lang im Blut oder auch in anderen Organen vernichtet werden können, bis die Schutzkräfte des Organismus versagen. Unter welchen Umständen diese relative Immunität des Körpers gegen die verschleppten Tumorzellen versagt, und damit die Metastasenentwicklung beginnt, ist noch unbekannt. Einer solchen relativen Immunität scheint es auch zuzuschreiben zu sein, daß selbst bei Tumoren, die erst im 3. Stadium durch Enukleation entfernt worden sind, lokale Recidive fast nie vorkommen. Wir selber haben ein lokales Recidiv nur in einem einzigen Fall beobachtet, und zwar bei dem schon früher erwähnten Patienten, bei welchem wegen falscher Diagnosestellung nicht eine Enucleatio, sondern eine Exenteratio bulbi vorgenommen worden war. In der sog. *Borstschen* prämetastatischen

Phase, in welcher Tumorzellen zwar kreisen, aber immer wieder unschädlich gemacht werden, scheint es, daß auch Tumorzellnester in der Orbita vernichtet werden können. So fand Wätzold in einem Falle Tumorzellen im Sehnervenquerschnitt; 8 Tage später waren im Orbitainhalt, der durch Exenteratio orbitae gewonnen wurde, nirgends mehr maligne Zellen nachzuweisen. Erst das Versagen der Schutzkräfte im Organismus scheint Voraussetzung für das Angehen von Metastasen beim vom malignen Melanom befallenen Patienten zu sein.

Wenn die Aussichten der vorgenommenen Enukleation in bezug auf die Lebenssicherung abgewogen werden, scheinen deshalb neben dem histologischen Befund auch Alter, Konstitution und Allgemeinzustand berücksichtigt werden zu müssen. Über Konstitution und Allgemeinzustand unserer Patienten sagen leider unsere Krankengeschichten zu wenig Verwertbares aus; daß eine signifikante Beeinflussung der Prognose durch das Alter der Betroffenen aus der Zusammenstellung unserer Fälle nicht hervorgeht, wurde schon früher erwähnt.

Viel wesentlicher für die Prognose ist, trotz gehäufte gegen teiliger Mitteilungen in der Literatur, der Zeitpunkt der Tumorentfernung. Wenn auch unsere Statistik, gleich wie viele andere Zusammenstellungen von Fällen maligner Uvealmelanome, einerseits sichere Beobachtungen von Metastasentod nach Entfernung des Tumors in der ersten Phase, andererseits von örtlicher Geschwulstausbreitung in die Augenhöhle mit Ausbleiben von Metastasen und Erhaltung des Lebens aufweist, so zeigt sie doch, wie die Metastasengefahr zunimmt, je länger die Geschwulst besteht. Hier stoßen wir zum erstenmal auf einen Faktor, bei dem der Arzt die Möglichkeit hat, das tragische Geschehen zu beeinflussen und durch möglichst frühzeitige Diagnosestellung und therapeutisches Eingreifen die Prognose zu verbessern. Zunächst handelt es sich darum, festzustellen, ob überhaupt ein Tumor vorliegt. Fehldiagnosen kommen in zweierlei Richtungen vor: einmal werden maligne Melanome, die wirklich vorhanden sind, nicht als Tumoren erkannt, sodann werden andere Krankheitszustände irrtümlich für maligne Melanome gehalten. Endlich wird bisweilen wohl die Tumordiagnose gestellt, die Natur der Geschwulst bleibt aber unklar, die Diagnose schwankt zwischen gutartiger und bösartiger, zwischen primärer und metastatischer Neubildung. Die Erkrankungen, die in erster Linie an der Verkennung eines

tatsächlich vorhandenen Uvealmelanoms schuld sind, sind die Netzhautablösung, das absolute und das hämorrhagische Glaukom sowie die Iridocyclitis. Über die Häufigkeit des Vorkommens von malignem Melanom in schmerzhaft erblindeten Glaukom-äugen gibt eine Zusammenstellung von *Neame* und *Ali Khan* (1925) Auskunft. Danach sollte ein an Glaukom erblindetes Auge, das nicht zu spiegeln ist, enukleiert werden, da ca. 10% dieser Augen ein malignes Melanom enthalten. Wenn ein Auge schon vor Ausbruch einer Iridocyclitis oder vor dem Auftreten eines Glaukoms blind oder sehschwach gewesen ist, so macht diese anamnestisch erhobene Tatsache ein solches Auge in hohem Grade als Tumorträger verdächtig. Ebenso muß eine einer Iridocyclitis folgende Schrumpfung des Bulbus den Arzt immer an die Möglichkeit des Vorliegens eines Tumors denken lassen, kann doch die Iridocyclitis als entzündliche Reaktion auf die Tumornekrose aufgetreten sein. Die Tatsache, daß Komplikationen der Geschwulstentwicklung im Auge das klinische Bild so verschleiern können, daß die Stellung der Tumordiagnose in vivo unmöglich wird, verpflichtet zur histologischen Untersuchung jedes enukleierten Bulbus, selbst wenn Tumoverdacht im vorliegenden Fall gar nicht zu bestehen scheint.

Die zweite Gruppe diagnostischer Fehlschlüsse, die irrtümliche Annahme eines malignen Melanoms bei tatsächlichem Vorhandensein andersartiger Erkrankungen, kommt vor allem bei entzündlichen, seltener bei degenerativen Erkrankungen der Retina, besonders im Bereich der Netzhautmitte, vor (Tuberkulom, Gumma bei jugendlichen Individuen, submacularer Pseudotumor im Alter). Die Ausschaltung solcher Fehldiagnosen ist ebenso wichtig wie die sichere Erkennung eines wirklichen Tumors. Allgemeinbefund, spezifische Diagnostik und der schnellere Verlauf, den diese Zustände bei Jugendlichen gewöhnlich nehmen, bringen die Entscheidung. Beim submaculären Pseudotumor werden die Doppelseitigkeit und die viel langsamere Entwicklung dieser Alterskrankheit zur Klärung beitragen.

In den letzten Jahren sind wertvolle diagnostische Zeichen beschrieben und neue Verfahren eingeführt worden, die dazu beitragen können, die Frühdiagnose zu erleichtern; erwähnt seien:

Die Füllung, Stauung und Vermehrung von Gefäßen, die der Geschwulst benachbart sind. Sie beruht im wesentlichen auf örtlicher Abflußbehinderung und tritt vor allem bei äquatoriellem

Sitz des malignen Tumors deutlich in Erscheinung. In den Fällen, wo solche Gefäßsymptome auftreten, zeigen sie zugleich den Sitz der Geschwulst an, ohne allerdings über deren Natur etwas auszusagen.

Schmidt-Rimpler machte der Diagnosestellung den vermehrten Widerstand dienstbar, den die Lederhaut, da wo der Tumor sitzt, einer geknüpften Sonde entgegensetzt. Andere Autoren haben diesen Kunstgriff wiederholt brauchbar gefunden, so daß dieses einfache Verfahren verdient, bei der Beurteilung des klinischen Gesamtbildes herangezogen zu werden.

Pigmentbeschläge und kaffeesatzartige Pigmentansammlungen am Boden der Vorderkammer, ferner Tochtergeschwülstchen auf der Irisvorderfläche kommen bei malignen Melanomen aller Uvealteile vor und können durch ihre deutliche Sichtbarkeit rasch zur Diagnosestellung führen.

Als wichtiges, nach *Wintersteiner* pathognomonisches Frühsymptom des malignen Uvealmelanoms ist auch eine partielle Parese der Irismuskulatur zu nennen: die Erweiterung der Pupille in einem Teil ihrer Circumferenz deutet den Meridian an, in dem der Tumor sich entwickelt und die Irisnerven blockiert hat.

Ein bedeutendes, schon längere Zeit zur Diagnosestellung des malignen Uvealmelanoms zu Hilfe gezogenes Verfahren ist die Durchleuchtung nach *Lange*. Die Diaphanoskopie mit der Langeschen Lampe ergibt zwar hie und da auch Versager, besonders bei hochgradiger Pigmentierung des Uvealtrakts oder bei Vorhandensein von Blutergüssen. Der diagnostische Wert dieses Verfahrens ist aber dennoch sehr groß; seine Leistungsfähigkeit wird erhöht, indem man durch Einschalten von Widerständen mit herabgesetzter Lichtstärke arbeitet, so daß bei Berührung des Lämpchens mit geschwulstfreien Stellen des Auges die Pupille eben gerade noch aufleuchtet.

Immer wieder wird in der Literatur als ein diagnostisches Hilfsmittel auch die Melaninreaktion im Urin erwähnt. Bei der Kleinheit eines Aderhautmelanoms im Verhältnis zur Größe des Gesamtorganismus und dessen Stoffwechsel ist eine positive Melaninreaktion im Urin zwar erst beim Vorhandensein von Metastasen zu erwarten, und es ist anzunehmen, daß sie deshalb mehr zum Nachweis klinisch latenter Tochtergeschwülste als zum Nachweis des Tumors selbst in Frage kommt. Leider wurde bei unseren eigenen Fällen die Melaninprobe nicht systematisch vorgenom-

men, so daß es uns nicht möglich ist, an Hand unserer Fälle diese Frage zu prüfen.

Kein einziges von diesen erwähnten diagnostischen Hilfsmitteln kann als sicheres Kriterium zur endgültigen Verifizierung der Diagnose herangezogen werden. An der Basler Augenklinik wurde deshalb durch *Rintelen* die Probepunktion des subretinalen Raumes eingeführt und hat uns in allen tumorverdächtigen Fällen, bei welchen sie vorgenommen wurde, wertvolle Dienste geleistet. Fanden sich im Punktat Tumorzellen, so wurde immer die Enukleation sofort an die Punktion angeschlossen. Erst dieses allein sichere Kriterium zur Stellung der Tumordiagnose erlaubt, den für den Patienten so schwerwiegenden Eingriff der Enukleation vorzunehmen. Lokale Recidive haben sich bei uns nach einer Probepunktion nie eingestellt, und nach dem oben Gesagten scheint auch die Metastasengefahr durch dieses Verfahren nicht erhöht zu werden.

Wir sind auf die einzelnen diagnostischen Möglichkeiten ausführlicher eingegangen, weil in dieser Beziehung am ehesten Aussicht besteht, die Prognose des Uvealmelanoms etwas zu verbessern. Was die Therapie anbelangt, so steht uns als Methode der Wahl nur die radikale, totale operative Tumorentfernung zur Verfügung, die meistens (abgesehen von kleinen, solitären, circumskripten und nicht adhären, im Pupillarbereich liegenden Iristumoren, die durch Iridektomie entfernt werden können) nur durch die Enukleation des Bulbus oder gelegentlich nur durch die Exenteratio orbitae möglich ist, solange die Versuche einer Tumovernichtung durch Elektrokoagulation (*Weve*) noch so fragliche Dauererfolge gezeitigt haben, daß dieses therapeutische Vorgehen vorläufig auf Einäugige beschränkt bleiben muß. Die Radium- und Röntgenbestrahlung vermag einstweilen die Entwicklung der malignen Melanome kaum zu beeinflussen.

Zusammenfassung.

Stark widersprechende Angaben über die Prognosebeurteilung des malignen Melanoms der Uvea veranlaßten uns, das Schicksal der entsprechenden Patienten an der Basler Augenklinik für die Jahre 1900 bis 1945 zu überprüfen. In 49 Fällen war eine Orientierung über das weitere Schicksal möglich. Bei 41 Kranken wurde die Enukleation vorgenommen. 50% der Betroffenen sind trotzdem dem Metastasentod erlegen, spätestens nach 19 Jahren. Dis-

kussion der Faktoren, welche die Prognose beeinflussen. Spindelzellentypus, geringe Pigmentierung, fehlende Einbrüche von Zellen in die Blutbahn, Lokalisation im vorderen Uvealabschnitt, kurze Tumoranamnese sind im ganzen für die Prognose günstig.

Résumé.

Le pronostic lointain du mélanome malin de l'uvée a fait l'objet de jugements très divers. L'auteur a étudié l'évolution de tous les cas de la clinique ophtalmologique de Bâle de 1900 à 1945. Il a ainsi pu contrôler 49 cas. Dans 41 cas on avait pratiqué une énucléation. La moitié de ces malades sont morts de métastases au plus tard après 19 ans. Discussion des facteurs qui déterminent le pronostic. Le type à cellules fusiformes, une pigmentation faible, l'absence de pénétration des cellules tumorales dans les vaisseaux, la localisation à l'uvée antérieure et le diagnostic précoce déterminent un pronostic favorable.

Riassunto.

Dati contraddittori sulla prognosi del melanoma maligno dell'uvea ci hanno indotto a riferire sul destino dei casi osservati alla clinica di Basilea negli anni 1900-1945. Ci fu possibile raccogliere e studiare 49 casi. 41 pazienti furono sottoposti ad enucleazione. 50% morirono, al più tardi 19 anni dopo, in seguito a metastasi. Discussione sui fattori che influenzano la prognosi. Il tipo a cellule fusiformi, la modica pigmentazione, mancanza di invasione dei vasi, localizzazione nella parte anteriore dell'uvea, anamnesi tumorale corta, sono tutti fattori che influenzano favorevolmente la prognosi.

Summary.

Wide divergences in the reports on the prognosis of malignant melanoma of the uvea prompted the authors to review all cases of this disease treated at the Ophthalmological Clinic in Basle between 1900 and 1945. In 49 cases information was available on the subsequent fate of the patients, 41 of which had undergone enucleation of the eye. Half of the cases reviewed died from generalization of the tumour, as late as 19 years after treatment. Various factors which have a bearing on the prognosis are discussed. Among these, the following seem on the whole to be favourable: spindle shape of the tumour cells, weak pigmentation,

absence of invasion of blood vessels, restriction of the tumour to the anterior portion of the uvea, and a short anamnesis.

Literatur.

Albers: Amer. J. Ophth. 23, 779 (1940). — Asbury und Vail: Amer. J. Ophth. 26, 688 (1943). — Barlow: Amer. J. Ophth. 25, 1337 (1942). — Benjamin, Cumings, Goldsmith und Sorsby: Brit. J. Ophth. 32, 729 (1948). — Borst: Allg. Pathologie der malignen Geschwülste, Leipzig: S. Hirzel (1924); Pathologische Histologie, Berlin: Springer (1938). — Burch und Camp: Arch. of Ophth. 30, 567 (1943). — Callender: Amer. Acad. Ophth. and Otolaryng. 1931, 131—140. — Callender und Wilder: Amer. J. Cancer, 25, 251 (1935); Amer. J. Ophth. 22, 851 (1939). — Callender, Wilder und Ash: Amer. J. Ophth. 25, 962 (1942). — Cibis: Klin. Mbl. Augenheilk. 104, 424 (1940). — Duke-Elder: Text-Book of Ophthalmology, Bd. III, London: Henry Kimpton (1945). — Foroni: Ann. Ottalm. 68, 771 (1940). — Friebel: Diss. Leipzig (1936). — Fuchs: Das Sarkom des Uvealtrakts. Wien: Braumüller (1882); Graefes Arch. 77, 304 (1910); Trans. Amer. Ophth. Soc. 12, 787 (1911); Graefes Arch. 94, 43 (1917); Klin. Mbl. Augenheilk. 86, 721 (1931). — Gartner: Amer. J. Ophth. 23, 73 (1940). — Gilbert: Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Schieck-Brückner, Bd. V, Berlin: Julius Springer (1930); Handbuch der gesamten Augenheilkunde, Graefe-Saemisch, Bd. V, Berlin: Julius Springer (1939); Münch. Med. Wschr. 1939 II, 1508. — Ginsberg: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Henke-Lubarsch, Bd. XI, Berlin: Julius Springer (1928). — McGregor und Hill: Arch. of Ophth. 30, 291 (1943). — v. Grosz: Arch. Augenheilk. 100, 236 (1929). — Hanford: Arch. of Ophth. 25, 238 (1941). — v. Hippel: Klin. Mbl. Augenheilk. 83, 114 (1929); Graefes Arch. 124, 1 (1930); 129, 552 (1933); 135, 76 und 79 (1936). — Hirschberg: Klin. Mbl. Augenheilk. 6, 153 (1868); Graefes Arch. 16, 297 (1870); Arch. Augenheilk. 10, 40 (1881); Graefes Arch. 22, 135 (1876). — Jaensch: Klin. Mbl. Augenheilk. 84, 649 (1930); 88, 622 (1932). — Jokl: Ophthalmologica 117, 129 (1949). — Juler: Amer. J. Ophth. 28, 1032 (1945). — Kindt: Acta Ophth. 17, 443 (1939). — Lange: Klin. Mbl. Augenheilk. 22, 410 (1884); 44, I, 362 (1906); 51, II, 537 (1913). — Laval: Amer. J. Ophth. 30, 607 (1947). — Laennec: De l'auscultation, Paris (1819), zit. n. Martin-Jones, Brit. J. Ophth. Monograph Supplement, 11 (1946). — Lawrence: London Med. Gaz. 36, 961 (1845), zit. n. Martin-Jones, Brit. J. Ophth. Monograph Supplement, 11 (1946). — Loewenstein: Brit. J. Ophth. 33, 525 (1949). — Martin-Jones: Brit. J. Ophth. Monograph Supplement 11 (1946). — Mawas: Bull. de la Soc. d'Opht. franç. 38, 527/545/548 (1925). — Milaras: Ophthalmologica 98, 271 (1939). — Neame and Ali Khan: Brit. J. Ophth. 9, 618 (1925). — Olbert: Wien. Med. Presse, 11 (1906), zit. n. Gilbert, Handb. d. ges. Augenheilk. Graefe-Saemisch, Bd. V, Berlin: Julius Springer (1939). — Pahwa: Brit. J. Ophth. 25, 241 (1941). — v. Papolczy: Klin. Mbl. Augenheilk. 84, 416 (1930). — Pawel: Graefes Arch. 49, 71 (1900). — Rasquin: Bull. de la Soc. d'Opht. belge, 61, 107 (1930). — Reese: Amer. J. Ophth. 28, 907 (1945). — Riwchun und De Coursey: Arch. of Ophth. 25, 848 (1941). — Rintelen: Zeitschr. Augenheilk. 94, 320 (1938). — Savin und Pritchard: Brit. J. Ophth. 26, 551 (1942). — Schmidt-Rimpler: Münch. Med. Wschr. 51, 1574 (1904). — Terry und Johns: Amer. J. Ophth. 18, 903 (1935). — Terry: Arch. of

Ophth. 24, 206 (1940). — *Teulières* und *Beauvieux*: *Traité d'Opht.* Bd. V, Paris: Masson (1939). — *Villard*: *Bull. de la Soc. d'Opht. franç.* 40, 443 (1927). — *Virchow*: *Die krankhaften Geschwülste*, Berlin: August Hirschwald (1863). — *Waetzold*: *Graefes Arch.* 124, 139 (1930). — *Waetzold* und *Gyotoku*: *Graefes Arch.* 120, 209 (1928). — *Weber*: *Diss.* Basel (1948). — *Weve*: *Arch. Augenheilk.* 110, 482 (1937); *Ophthalmologica* 117, 349 (1949). — *Wintersteiner*: *Klin. Mbl. Augenheilk.* Beilageheft 1907, 181. — *Wolff*: *Brit. J. Ophth.* 32, 72 (1948); 33, 445 (1949).

An dieser Stelle möchte ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. F. Rintelen, für seine gütige Mithilfe und seine praktischen Ratschläge, die das Entstehen dieser Arbeit beträchtlich erleichtert haben, sowie für seine Mitarbeit bei der Begutachtung der histologischen Präparate meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Mein bester Dank gebührt auch Herrn Dr. med. R. Zollinger, der mir ebenfalls bei der Durchsicht der histologischen Präparate behilflich war.